

Research Progress of sTREM2 and MRI in Alzheimer's Disease

Yunling Liu Cui Zhao*

Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei, 067000, China

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is one of the most common causes of dementia, and the pathological mechanism of AD has not been fully elucidated, and there is a lack of specific therapeutic means. The search for highly sensitive early biomarkers and assays has become critical for the diagnosis of disease. Soluble myeloid cell trigger receptor 2 (sTREM2), as an activator of brain microglia, has been shown to be closely related to the occurrence and development of AD. Magnetic resonance imaging (MRI) is a non-invasive, multiparametric contrast, high-resolution diagnostic modality. In the diagnosis of diseases, multimodal MRI can provide accurate information on tissue morphology, function, metabolism and other aspects based on the integration of a single MRI modality, which can detect and manage diseases earlier. Therefore, this review focuses on summarizing the application value and research progress of sTREM2 as a biomarker and multimodal MRI in AD, aiming to improve the diagnosis and management of the disease.

Keywords

Alzheimer's disease; sTREM2; magnetic resonance imaging

STREM2 与 MRI 在阿尔茨海默病中的研究进展

刘云凌 赵翠*

承德医学院附属医院, 中国·河北承德 067000

摘要

阿尔茨海默病 (AD) 是导致痴呆最常见的病因之一, 目前AD的病理机制尚未完全阐明, 且缺乏特异的治疗手段。寻找高敏感的早期生物标志物和检测方法对于疾病的诊断变得至关重要。可溶性髓样细胞触发受体2 (sTREM2) 作为大脑小胶质细胞的激活物, 被证实与AD的发生发展密切相关。磁共振成像 (MRI) 是一种非侵入性、多参数对比、高分辨率的诊断手段。在疾病的诊断中, 多模态MRI可整合单一MRI模态的基础上提供关于组织形态、功能和代谢等多个方面的准确信息, 能够更早地检测和管理疾病。因此, 本综述聚焦于总结sTREM2作为生物标志物以及多模态MRI在AD的应用价值和研究进展, 旨在提高疾病诊断和管理水平。

关键词

阿尔茨海默病; sTREM2; 磁共振成像

1 引言

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是导致痴呆主要病因之一。根据《2019年世界阿尔茨海默氏症报告》, 全球约有50万人被诊断患有AD或AD相关痴呆, 因此早期识别AD对于减缓痴呆症状的发展具有至关重要的意义^[1]。研究表明, 几乎每种类型的神经退行性疾病都与特定蛋白质的异常积聚有关, 这些蛋白质可用于病理学活检以明确疾病的诊断。然而, 活体大脑组织的活检在神经系统疾病的诊断中几乎不可行。因此, 研究人员开始将目光投向脑脊液等生物标志物, 发现这些标志物也能反映脑部病理变化^[2]。

【作者简介】刘云凌 (1996-), 女, 中国山西大同人, 在读硕士, 从事认知障碍研究。

【通讯作者】赵翠 (1981-), 女, 中国河北承德人, 博士, 主任医师, 从事阿尔茨海默病研究。

然而, 脑脊液的采集具有较大创伤性且难以重复进行, 因此近年来的研究趋势是寻找低侵入性、快速获得的血液标志物以及无创的影像学标志物提高对疾病的诊断。小胶质细胞通常被认为是大脑中的巨噬细胞, 当它们被激活时, 会呈现出不同的表型。这些表型传统上分为两类: 一方面是促炎激活表型, 另一方面是抗炎激活表型^[3]。作为小胶质细胞的激活产物, sTREM2发挥着抑制炎症、促进吞噬、细胞增殖和存活等多种作用^[4]。通过高灵敏度的酶联免疫吸附试验等方法, 可以在脑脊液 (Cerebrospinal fluid, CSF) 和血液中检测到sTREM2的存在, 该标志物在AD发展中发挥重要作用, 因此受到越来越多研究者的关注^[5]。磁共振成像 (MRI) 作为一种无创成像方式, 通过视觉评分、局部形态测量和体积分析评估不同神经系统相关疾病。近年来涌现的多种MRI新技术, 不仅能提供脑灰白质微结构、铁沉积、脑代谢、脑血流量、血管形态等方面的信息, 还可以提供更高层次的灵敏性及特异性, 为探索神经系统相关疾病的病理生理机制提供

有力支持。然而,在临床实践中,单一的诊断手段已经难以满足对准确性和效率日益增长的需求。近年来,通过结合生物标志物和多模态 MRI 检测技术,以提高神经系统疾病的预测、诊断和管理能力,已成为研究的热点。本综述总结了 MRI 多模态成像技术和 sTREM2 在 AD 的最新研究成果。通过综合运用这些方法,有望提高对 AD 的诊断和管理水平。

2 TREM2

2.1 TREM2 的结构与功能

髓样细胞触发性受体 2 (Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2, TREM2) 属于免疫球蛋白超家族受体成员之一,最初发现于人类 6 号染色体和小鼠 7 号染色体上,由细胞外结构、跨膜结构域和细胞尾三部分组成,主要在巨噬细胞、树突状细胞和骨髓细胞中表达^[6]。TREM2 受体信号传导通过与 DAP12 和 DAP10 衔接蛋白结合,进而与酪氨酸蛋白激酶 SYK 或磷脂酰肌醇 3-激酶相互作用,促进巨噬细胞的吞噬作用, TREM2 还调节炎症信号和小胶质细胞的代谢,促进小胶质细胞的吞噬、活化、存活和增殖^[7]。除此之外, TREM2 还在调节胆固醇和髓磷脂代谢方面发挥作用,并通过与 A β 、APOE 等相关蛋白结合,促进胶质细胞的激活,引发小胶质细胞向特定疾病表型的转变。这进一步影响脑内脂质代谢、脑血管功能和脑免疫反应,降低脑血管疾病的风险^[8]。

2.2 TREM2 与 AD

近年来, TREM2 与神经系统疾病的关联性受到广泛研究。目前已确定 TREM2 作为 AD 的遗传危险因子之一。2013 年的两项大规模人类基因遗传研究发现,罕见的 R47 突变会使欧洲、北美等人群患 AD 的风险增加 3 倍以上,其效应类似于 Q4APOE- ϵ 4 等位基因的携带,且该突变还与 AD 患者脑萎缩的加速有关^[9,10]。此外, TREM2 还与帕金森病、多发性硬化症、肌萎缩性侧索硬化症等神经系统疾病也存在相关性^[11]。鉴于 TREM2 在神经系统疾病的诊断和治疗中的潜在价值,值得进一步深入探讨。

3 sTREM2

3.1 sTREM2 的结构与功能

TREM 家族的一个引人注目的特点是可溶性受体的释放。迄今为止,已经发现 TREM 家族中的三个成员 (TREM-1、TREM-2 和 TLT-1) 具有可溶性形式。可溶性髓样细胞触发性受体 2 (sTREM2) 主要由全长 TREM2 的外区域通过蛋白切割释放到细胞外,这一切割过程涉及含有整合素和金属蛋白酶、 γ -分泌酶结构域的蛋白质。另外的研究表明, TREM2 的羧基末端片段 (CTF) 也可以通过 γ -分泌酶的作用被切割,从而形成 sTREM2 并释放到细胞外。在细胞外, sTREM2 与相关细胞发生相互作用^[12]。

研究揭示,在大脑中, sTREM2 可独立于 TREM2 影响小胶质细胞。一方面,它能够激活 NF- κ B 信号通路,增强

小胶质细胞的活性,并诱导炎症反应的发生。另一方面, sTREM2 通过激活 AKT-GSK3 β 信号通路,促进 β -catenin 的表达,从而发挥抗凋亡作用,增强小胶质细胞的存活能力^[13]。由于 sTREM2 已在多种神经系统疾病的患者生物体液中检测到,例如在阿尔茨海默病、帕金森病、多发性硬化症等疾病中^[14], sTREM2 与这些疾病的诊断和治疗显示出显著的相关性。这些发现强调了 sTREM2 在神经系统疾病中的重要作用,为疾病的理解和干预提供了新的视角。

3.2 sTREM2 与 AD

AD 的病理学特征包括淀粉样蛋白 β 斑块的沉积、神经元 Tau 蛋白过度磷酸化、神经纤维原纤维结以及小胶质细胞介导的神经炎症导致突触和神经元的退变。脑脊液中的 sTREM2 水平可以为 AD 的诊断和治疗提供信息。几项动物研究已经观察到,在 AD 中,脑脊液 sTREM2 水平升高,这可能是由于 sTREM2 的功能受损影响了细胞碎片和 β 淀粉样蛋白的清除,从而加速了 AD 的进展^[15]。此外, sTREM2 在 AD 中可能通过淀粉样蛋白依赖性和非依赖性途径发挥保护作用^[16]。值得注意的是,一项研究发现,在小鼠模型中, sTREM2 通过与小胶质细胞相互作用,促使 A β 淀粉样斑块的沉积减少,对 AD 的治疗和预防具有积极作用。这种相关性不仅存在于动物模型中,在人类 AD 患者中也有显著相关性。与对照组相比,AD 患者的脑脊液中 sTREM2 水平更高,虽然脑脊液中 sTREM2 水平与 CSF A β 42 的变化无关,但与总 tau 和磷酸化 tau 呈正相关。另外一项横断面研究发现, CSF sTREM2 水平在 AD 患者中呈水平性波动。因此, CSF sTREM2 水平与疾病进展之间存在显著关联,表明 sTREM2 可能是 AD 疾病活动度和进展的合适生物标志物。

除了脑脊液外,近年来的研究还关注了血液中 sTREM2 作为评估 AD 病情的潜在标志物。一项研究分析了 AD 受试者外周血中的 sTREM2 水平升高。在另一项大样本的前瞻性研究中,发现血液中较高水平的 sTREM2 与一般日本老年人患痴呆、AD 和血管性痴呆的风险增加之间存在显著相关性。为了增加实验的可靠性,一项研究对比分析了脑脊液和血液中 sTREM2 水平的结果,并与特发性正常压力脑积水 (iNPH) 的受试者进行了比较,结果显示,与 iNPH 受试者相比,AD 患者的血浆 sTREM2 浓度显著降低,但两组在 CSF sTREM2 水平上没有差异,但具体机制尚不明确。

综合来看,脑脊液和血液中的 sTREM2 可能作为 AD 的早期敏感预测标志物。这些发现为早期诊断和治疗提供了新的方向,但 sTREM2 在 AD 发病机制中的确切作用还需要进一步研究。此外,对于血液中 sTREM2 的评估技术和方法还需要进一步优化和验证,以确保其准确性和可靠性。

3.3 sTREM2 和 MRI 与 AD

将生物标志物与神经影像学标志物相结合对于诊断和监测神经退行性疾病至关重要。

Juan Domingo Gispert 等人在同一台 3.0T 西门子扫描仪

上对 MCI 和 AD 患者进行了 MRI 检查,同时还采集了脑脊液样本,所有受试者均接受 T1 加权磁化准备快速梯度回波以计算大脑体积,探索 CSF sTREM2 与 MRI 之间的关系,测量 AD 相关的神经变性。他们的研究结果显示,脑脊液 sTREM2 值较高与 MCI 患者易患 AD 的脑区灰质体积增加有关,这些区域包括颞区和顶区,以及楔前叶,并通常在 AD 早期表现为萎缩,且伴有脑脊液 p-tau 水平升高,这与先前的研究结果一致^[15],表明 sTREM2 与 AD 的严重程度与进展之间存在关系。

在这项研究中,为了确定增加了脑脊液 sTREM2 的灰质体积是否与保留的皮质组织或脑肿胀相对应,他们还首次分析了与脑脊液 sTREM2 相关的 DWI 标量图。研究发现,在轻度认知功能障碍组,脑脊液 sTREM2 浓度与 MD 和 FA 图的存在负性相关性,这些区域,包括双侧梭形皮质、舌叶皮质、距骨皮质和下颞叶皮质等。在 AD 患者中,脑脊液 sTREM2 与后扣带回皮质和楔前叶的 MD 呈负相关的。结果显示将 CSF sTREM2 与 DWI 结合能够更好地监测 AD 中脑体积及损伤程度。

在另外一项关于淀粉样蛋白阳性(A+)和 tau 阳性(T+) AD 患者和 24 名 A+T+MCI 患者进行的混合组研究中,结合 T1 加权磁化和 DTI 扫描进行了至少一年的随访。研究评价 CSF sTREM2 与灰质体积和白质微结构的相关性,试图明确小胶质细胞对于 AD 的阶段性的作用。研究证实,在 A+T+MCI 患者中,sTREM2 随时间推移与左侧丘脑前区 FA 值呈正相关,提示脑脊液 sTREM2 与 MCI 患者脑白质 FA 值下降较慢有关,而在 A+T+AD 患者中,脑脊液 sTREM2 浓度与白质 MD 增加较快相关,表明在 AD 后期小胶质细胞激活蛋白质加速变性相关。可能与 FA 和 MD 反映脑白质微观结构的不同方面有关。可以推测,FA 可以解释脱髓鞘和轴突丢失的,而 MD 更多地被放射状区域的扩散性所加权,因此与脱髓鞘更相关。AD 中小胶质细胞的激活对神经元的髓鞘结构和胞体有更强的影响,但与轴突损伤的关系较小,未来需要更多的研究去探讨其中的关联。

4 结论与展望

sTREM2 是 AD 一个潜在的生物标志物,存在于脑脊液和血液中。它与疾病的发生发展密切相关,然而,需要进一步的研究来验证这些生物标志物的准确性和可靠性,以及它们与影像学指标的关系。综合使用生物标志物和影像学可能有助于深入了解疾病机制,为未来的诊断、管理和治疗方法提供更多信息,这将是研究的一个重大进步。

参考文献

- [1] GBD 2016 Dementia Collaborators. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. *Lancet Neurol*, 2019,18(1):88-106.
- [2] Zheng H, Jia L, Liu CC, et al. TREM2 Promotes Microglial Survival by Activating Wnt/ β -Catenin Pathway[J]. *J Neurosci*, 2017 Feb 15,37(7):1772-1784.
- [3] Deczkowska A, Weiner A, Amit I. The Physiology, Pathology, and Potential Therapeutic Applications of the TREM2 Signaling Pathway[J]. *Cell*, 2020,181(6):1207-1217.
- [4] Ulland TK, Colonna M. TREM2- a key player in microglial biology and Alzheimer disease[J]. *Nat Rev Neurol*, 2018,14(11):667-675.
- [5] Guerreiro R, Wojtas A, Bras J, et al. Alzheimer Genetic Analysis Group. TREM2 variants in Alzheimer's disease[J]. *N Engl J Med*, 2013 Jan 10;368(2):117-127.
- [6] Piccio L, Deming Y, Del-Águila JL, et al. Cerebrospinal fluid soluble TREM2 is higher in Alzheimer disease and associated with mutation status[J]. *Acta Neuropathol*, 2016,131(6):925-933.
- [7] Yang J, Fu Z, Zhang X, et al. TREM2 ectodomain and its soluble form in Alzheimer's disease[J]. *Neuroinflammation*, 2020,17(1):204.
- [8] Zhong L, Xu Y, Zhuo R, et al. Soluble TREM2 ameliorates pathological phenotypes by modulating microglial functions in an Alzheimer's disease model[J]. *Nat Commun*, 2019,10(1):1365.
- [9] Heslegrave A, Heywood W, Paterson R, et al. Increased cerebrospinal fluid soluble TREM2 concentration in Alzheimer's disease[J]. *Mol Neurodegener*, 2016(11):3.
- [10] Liu D, Cao B, Zhao Y, et al. Soluble TREM2 changes during the clinical course of Alzheimer's disease: A meta-analysis[J]. *Neurosci Lett*, 2018,686:10-16.
- [11] Bekris LM, Khrestian M, Dyne E, et al. Soluble TREM2 and biomarkers of central and peripheral inflammation in neurodegenerative disease[J]. *Neuroimmunol*, 2018,319:19-27.
- [12] Suárez-Calvet M, Morenas-Rodríguez E, Kleinberger G, et al. Early increase of CSF sTREM2 in Alzheimer's disease is associated with tau related-neurodegeneration but not with amyloid- β pathology[J]. *Mol Neurodegener*, 2019,14(1):1.
- [13] Ferri E, Rossi PD, Geraci A, et al. The sTREM2 Concentrations in the Blood: A Marker of Neurodegeneration?[J]. *Front Mol Biosci*, 2021(7):627931.
- [14] Gispert JD, Suárez-Calvet M, Monté GC, et al. Cerebrospinal fluid sTREM2 levels are associated with gray matter volume increases and reduced diffusivity in early Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2016(12):1259-1272.
- [15] Rajagopalan P, Hibar DP, Thompson PM. TREM2 and neurodegenerative disease[J]. *N Engl J Med*, 2013,369(16):1565-1567.
- [16] Leng F, Zhan Z, Sun Y, et al. Cerebrospinal Fluid sTREM2 Has Paradoxical Association with Brain Structural Damage Rate in Early- and Late-Stage Alzheimer's Disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2022,88(1):117-126.